TIBBİ BİYOLOJİYE GİRİŞ

Prof. Dr. Nuriye AKEV

(5 Ekim 2015)

CANLILIK KAVRAMI (Lehninger 1982)

Canlılar cansız moleküllerden oluşurlar. Ancak canlı organizmalar cansız maddeden çok farklı özelliklere sahiptirler. Bunla şu şekilde özetlenebilir:

1- Canlı organizmalar çeşitli türlerde bulunan büyük bir biyolojik çeşitlilik gösterirler. Buna karşın cansız maddeler, kayalar, toprak ve suda bulunurlar ve yapısal organizasyonları daha basit olan moleküllerden oluşurlar.
2- Canlı bir organizmanın her yapı taşının belirli bir amacı veya görevi vardır. Sadece kanatlar veya yapraklar gibi gözle görünen organlar değil, hücreler ve hücrelerdeki proteinler, lipitler, nükleik asitler gibi moleküllerin de belirli fonksiyonları vardır.
3- Canlı organizmaların çevrelerindeki enerjiyi kullanarak kendileri için gerekli enerji biçimine dönüştürme yetenekleri vardır. Bu dönüştürdükleri enerji ile hem kendi yaşamlarını sürdürürler hem de kendi yaşamları için gerekli bileşikleri oluştururlar. Cansız madde ise dışarıdaki enerjiyi kendi yapısal bütünlüğünü korumak ve sürdürmek için kullanamaz.
4- Canlı organizmaların en büyüleyici özelliği kendi kendilerine çoğalma ve kendilerini eşleme yetenekleridir. Cansız maddenin ise, görünürde kendini biçim ve yapı olarak eşleyerek bu bilgiyi bir nesilden diğerine aktarabilme yetenekleri yoktur.

İlkokul bilgilerimize dönmek istersek, canlı-cansız farkını, canlılara aşağıdaki özellikleri atfederek anlatabiliriz:

- ❖ Üreme
- ❖ Gelişme, Büyüme
- ❖ Uyartılara tepki vereme (uyarılabilme, irritabilite)
- ❖ Hareket
- ❖ Beslenme
- ❖ Solunum
- ❖ Boşaltım
- ❖ Uyum (adaptasyon)
- ❖ Metabolizma (canlı çevresinden gelen maddeleri alır, enerji kaynağı olarak kullanır, yeni yapısal elementler oluşturur ve oluşan atık maddeleri dışarı atar).

CANLI: yaşama, gelişme ve üremesi için ileri derecede organize olmuş, kendi kendini yöneten, çevresindeki madde ve enerjiden yararlanabilecek yetenekte olan, fiziksel ve kimyasal karmaşık bir sistemdir (Tekşen 2006).

Şimdi şöyle bir soru sorulabilir: Mademki canlı organizmalar aslında cansız maddeyi de oluşturan moleküllerden meydana geliyorlar, o halde canlı organizmaya bu olağanüstü yeteneği kazandıran nedir? Eski Yunan filozofları Pythagoras (M.Ö. 570-495) ve Aristoteles (M.Ö. 384-322) tarafından benimsenen "vitalizm" (dirimcilik) adlı bir felsefeyi öne sürmekteydiler ancak modern bilim bunu reddetmektedir. Bu felsefeye göre, "canlı maddeler, cansız maddede bulunanlardan farklı olan ve salgıları için gereken bir "cevher", bir "yaşam özü" (vital force) taşımaktaydılar ve bunlar fizik ve kimya kurallarına göre davranmamaktaydılar". Bu yüzden kimya da organik ve anorganik olarak ayrılmış ve canlı-

organik bağlantısı kurulmuştu. 1828 yılında **Wöhler**'in (1800-1882) anorganik bir madde olan amonyum siyanattan yola çıkarak canlıda bulunan organik bir madde olan üre'yi sentez etmesi yüzyıllar süren vitalizmi tamamen yok ederek anorganik maddelerden organik madde sentezlenebileceğini göstermiştir (de Duve, 2015).

Eski çağlardaki bilimsel ve felsefi düşünceler, daha sonra orta çağın dini baskıları tarafından yönetilen ve Kilisenin baskısı altında tartışmaya ve sorguya açık olamayan karanlık bir döneme girmiştir. Haçlı Seferleri, Hıristiyan âlemini İslam uygarlığının bilim, felsefe ve matematikteki ilerlemeleri ile karşılaştırmıştır. Daha sonra Rönesans ve reform hareketleri Kilisenin siyasi ve entelektüel otoritesini sorgulanır hale getirmiştir. Matbaanın da bilgiyi herkese ulaştırmaya başlamasıyla, kitaplar sadece manastırların tekelinde olmaktan çıkmış, ilk üniversiteler kurulmuş ve buradan modern bilim doğmuştur.

15-20 milyar yıl önce evrenin enerji içeren sub-atomik parçacıklardan, büyük bir patlamayla oluştuğu varsayılmaktadır (Nelson ve Cox 2005). Saniyeler içinde hidrojen ve helium oluştu. Dünyamızın 4.5 milyar yıl önce oluştuğu varsayılmaktadır. Hayatın ise 3-3.5 milyar (3.8 milyar yıl da deniyor) önce başladığı düşünülmektedir. Bu varsayım fosilleşmiş siyanobakterilerin radyoizotop karbon analizleri ile edinilmiştir (de Duve 2015) (Resim 1).



Resim 1. Avustralya'da bulunan stromatolitler, siyanobakteri fosilleri.
(https://en.wikipedia.org/wiki/Abiogenesis Erişim 26.09.2015)

Bu bakterilerin fotosentez yapmaları sonucunda hayatın başladığı düşünülmektedir ve tabii ki bu olay okyanusların içinde oldu. Oksijen denizlerdeki demir tarafından absorbe ediliyordu. Bu evre "**Arkean**" olarak adlandırılır.

2.3 milyar yıl önce "**Proterozoik**" evre (ilkel hayat) başladı. Oksijen atmosferde toplanmaya başladı ve böylece çevre ökaryotların yaşamasına elverişli hale gelmeye başladı. Ancak o zamana kadar yaşamlarını gayet mutlu sürdüren anaerobik organizmalar için felaket demekti o yüzden "Oksijen felaketi" (Oxygen catastrophy) olarak anılır. İlk ökaryotların 2.2. milyar yıl önce çıktıkları sanılıyor. Ökaryotlardaki mitokondrinin prokaryotik bir hücreden evrimleşerek solunumu başlattığı düşünülüyor, zira mitokondri kendi DNA'sı olan başlı başına bir canlı sayılabilir. 2.3 milyar yıl önce O_2, CH_4 (metan) ile reaksiyona girdi ve dünya soğumaya başladı (birinci buzul çağı), ozon (O_3) oluştu, ozon UV ışınların dünyaya gelmesini önleyecek kalınlığa gelince yaşam başlayabildi. Bu, 532 milyon yıl önceyi göstermektedir. Düşünülenin aksine önce hayvanlar, sonra bitkiler oluşmuş. Buna "Fanerozoik"(Fanerozoik) evre deniyor. **Fanerozoik** evre de üçe ayrılıyor:

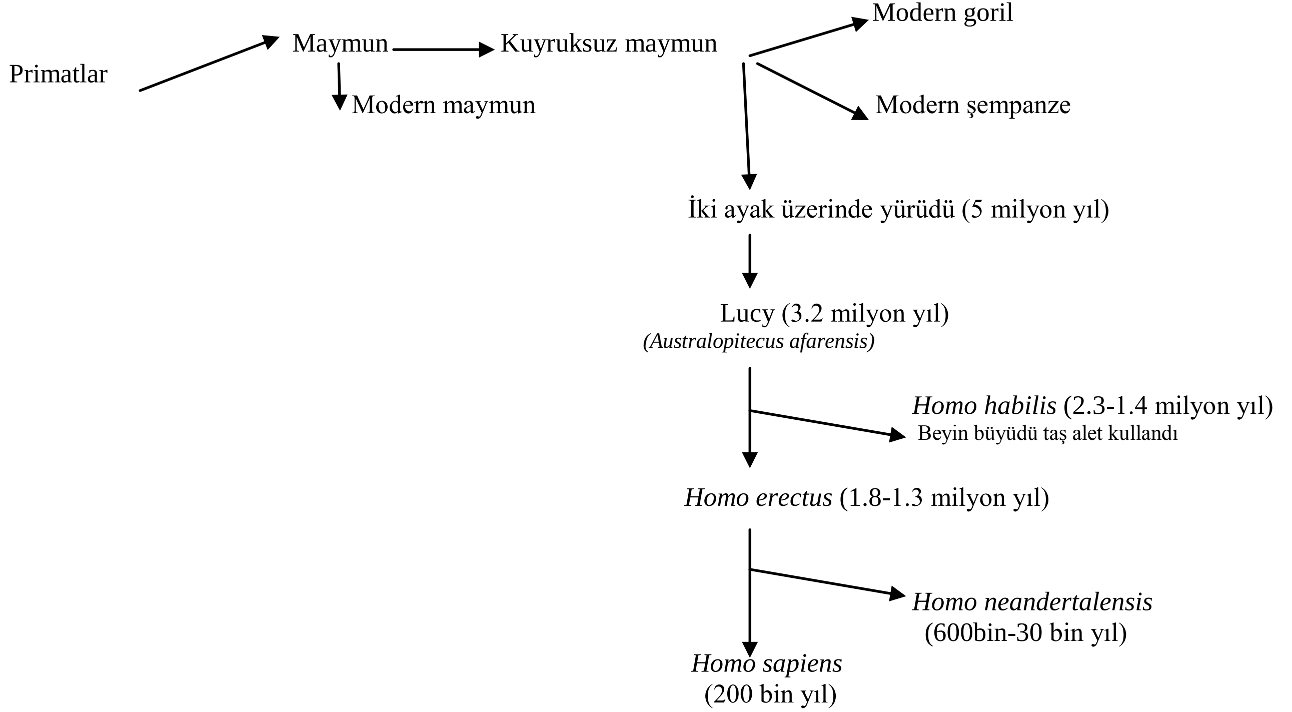
Paleolozoik evre (kambrian) cinslerin patlaması olmuştur.

Mezozoik evre: ilk balık, amfibiler, dinozorlar, 230-65 milyon yıl. Dinozorlar 65 milyon yıl önce çok büyük bir meteorun dünyaya düşmesi sonucunda açılan çukurda yok oldular. Daha küçük hayvanlar olan kemirgenler tüneller kazarak yaşamlarını sürdürebildiler ve atalarımız olmaları ihtimal dahilinde.

Otlar 70-40 milyon yıl önce yani hayvanlardan sonra oluşmuş. Peki hayvanlar ne yiyordu dersek denizdeki hayvansal yaşamdan söz ettiğimizi unutmayalım.

Senozoik (Cenozoik) evre şimdi devam etmektedir.

İnsan cinsinin şempanzeden evrimleşerek ayrılması 5 milyon yıl önce, *Homo sapiens* (Düşünen insan)'in varlığı ise 200 bin yıl önceye dayanmaktadır (www.khanacademy.org).



Homo neandertalensis ve *Homo sapiens* aynı zamanda yaşadılar, kuzen olabilirler. *Homo neandertalensis* 30 bin yıl önce yok oldu.

Yeryüzünde canlılığın başlangıcı ile ilgili birçok kuram ortaya atılmıştır:

Abiogenez (biyopoiez): Canlıların kendiliğinden, bazı cansız maddelerden meydana geldiğini iddia eder.

Biyogenez: Bir canlının ancak kendinden önce yaşamış başka bir canlıdan meydana gelebildiğini iddia eder.

RNA Dünyası: dünyada yaşam RNA'nın oluşmasıyla başlamıştır. Ancak RNA küçük moleküllerden nasıl oluştu? Laboratuvar deneylerinde sonuca çok yaklaşılmasına rağmen, nukleotidlerin nasıl oluştuğu tam olarak açıklanamamıştır. Evrim ancak RNA'nın meydana gelmesinden sonra meydana gelebildi.

Tiyoester Dünyası: Kükürt bağlarının oluşması. (Tiyoesterler, bir tiyol: R-SH ve bir karboksilik asidin: R'-COOH bir molekül su çıkmasıyla birleşmesinden oluşur ve R-S-CO-R' ile gösterilir). Volkanik püskürtülerde bulunan H_2S bu maddelerin yapımında etkin olabilir. Yüksek enerjili bileşikler olan tiyoesterler yaşamın oluşması için gerekli bağ enerjisini oluşturmuş olabilirler. Bu kuram tiyoesterlerin prebiyotik dünyada, spontan olarak oluştukları varsayımına dayanır.

Kozmik emir: Hayatın başlangıcı ile ilgili materyel dünyanın oluşumu sırasında veya sonra bir asteroidin çarpmasıyla, yıldızlararası toz bulutları vs. aracılığıyla dünyaya başka galaksilerden gelmiştir. Bu kuram "panspermia" olarak bilinir. Bu teori evrende başka hayatların da oluşmuş olabileceğini düşündürebilir. Ancak başlangıç koşulları sağlanmış olabilse de devam koşulları ancak dünyamızda evrim için uygun hale gelmiş olabilir zira günümüzdeki bilim düzeyinde henüz evrende hayat belirtisine ulaşılamamıştır (de Duve 2015).

Günümüzde kabul edilen bilimsel açıklamalar ışığında, ilk hayatın milyarlarca yıl süren evrim sonucunda cansız maddelerden meydana geldiği benimsenmektedir (Tekşen 2006).

Yeryüzü oluşumunu tamamladıktan sonra canlının ortaya çıkması için gerekli olan ve milyarlarca yıl süren evrimsel gelişim 2 basamakta oluşur:

A-Kimyasal evrim: Atom ve moleküller meydana gelir. 2-15 milyar yıl olarak tahmin edilmektedir.

B-Biyolojik evrim: İlkel hücrelerden mutasyonlarla önce tek hücreli, sonra çok hücreli organizma, yüksek organizmalar ve son basamakta insan oluşur. 3-4 milyar yıl olarak tahmin edilmektedir.

Evrim sürekli bir değişim içerisindedir ve çok yavaş olarak devam etmektedir.

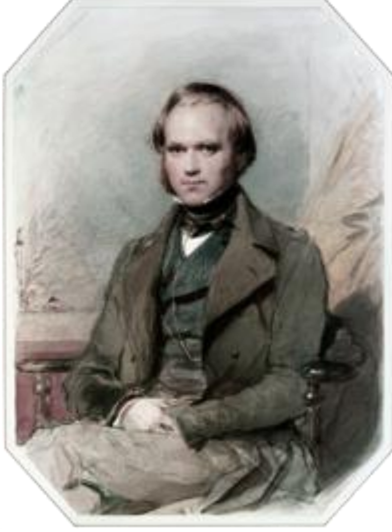
Modern bilimi kiminle başlatmamız gerekir? Belki oksijenin keşfi ve "kütlelerin korunumu kanunu" ile **Antoine Lavoisier** (1743-1794) ile, ki aynı zamanda Fransız Devrimi ile eş zamanlıdır (1789) ve maalesef devrim bu büyük bilim adamını da giyotine göndermiştir. Tabii biyoloji denince **Charles Darwin** (1809-1882)'den söz etmeden geçemeyiz (Resim 2). Doğal seçilim (natural selection) ve 1859 yılında yayınlanan Türleri Kökeni (The Origin of Species) kuramları ile modern biyolojinin kurucusu ve daha DNA'nın bilinmediği tarihlerde, evrim (evolution)'den söz ederek genetik biliminin habercisi olmuştur. Belki de yaşamın abecesini oluşturan kalıtımın temel kurallarını 1865'te bezelyeler üzerinde saptayan **Mendel** öncü olarak öne sürülebilir. Mendel'in rahip kimliği, bilimin ışığını üzerinde hissetmesine engel olamamış ve bugünlere (ve yarınlara) götürecek muhteşem buluşların öncüsü olmuştur. Ancak Mendel'in ilk makalesi fazla ilgi çekmemiştir. 1900 yılına gelindiğinde, aynı zamanda, sırasıyla Amsterdam, Tübingen ve Viyana'da, **Hugo de Vries, Carl Correns** ve **Erich von Tschermak**, üç makale yayınladılar. Her üçü de, bu keşfin, kendilerinden 30-40 yıl önce Brno (şimdiki Çek Cumhuriyeti'nde) kasabasında yaşayan bir kimse tarafından yapıldığını dürüstçe belirtmişlerdir. Böylece 1900 yılı genetik biliminin başlangıç tarihi olarak kabul edilmiştir. **Mc Clung** eşem tayininin kromozomlarla ilgili olduğunu, **Morgan** ve arkadaşları, genlerin kromozomların üzerinde olduğunu açıklamışlardır. Böylece Biyolojinin yeni bir alt dalı doğmuştur ve **Bateson** tarafından "Genetik" olarak adlandırılmıştır (Ozban 1988).

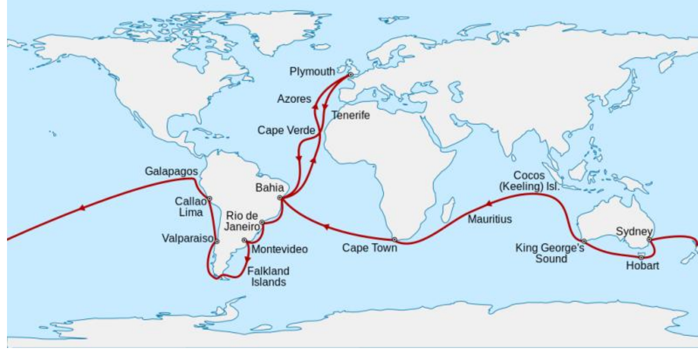
Peki, **Louis Pasteur**'den (1822-1895) (28 Eylül 2015 ölümünün 120.yılı) söz etmeden bilim ve tıp tarihinden söz edilebilir mi? Mikropların bilinmediği ve görülemediği zamanlarda, varlıklarını bir nevi "sezmiş", Mikrobiyoljinin babası, kuduz aşısının mucidi, aynı zamanda pastörizasyon, stereoizomerinin kâşifi, insanlığın kurtarıcısıdır Pasteur (Resim 3).

DNA'nın hücre çekirdeğindeki varlığı 1869 yılında **Friedrich Miescher** (1844-1895) tarafından saptanmış ve ilk DNA materyeli hastane sargılarındaki cerahatten izole ettiği lenfositlerden izole edilmiştir. (Dahm 2005), Miescher, ilk saf DNA'yı ise somon balığı spermasından saflaştırmıştır (Resim 4). "Nuclein" olarak adlandırdığı bu molekülle kalıtımın arasındaki ilgi henüz bilinmemekteydi. 1920'lerde biyokimyacı **Levene,** DNA'nın kimyasal yapısına giren moleküllerin neler olduğunu belirlemiştir. DNA ile kalıtım arasındaki ilgi, ancak 1940 lardan sonra, **Griffith, Avery, Mc Leod ve Mc Carty, Hershey ve Chase** gibi araştırıcılar tarafından aydınlatılmıştır. 1949-1953 yılları arasında **Chargaff**'ın DNA'daki 4 kimyasal bileşikten (bu nukleotid yapısındaki bileşiklere kısaca "baz" adı verilir) A sayısının T sayısına, G sayısının da C sayısına eşit olduğunu kromatografik yöntemlerle saptaması, **Franklin ve Wilkins'**in ise X-ışını difraksiyonu analizleriyle DNA'nın helezonî bir yapı gösterdiğini ortaya koymaları, en sonunda **Watson ve Crick**'in (Resim 5) 1953 yılında DNA'nın çift sarmal yapısını kesin olarak aydınlatmalarına ışık tutmuştur. Çağın buluşu olarak nitelendirilen DNA çift sarmalı (double helix), adı geçen araştırıcılara haklı bir Nobel ödülü kazandırmıştır. Aslında Watson ve Crick'in öyküsü muhteşem bir uyumun da öyküsüdür. 1953'te 35 yaşında olan Crick, henüz doktorasını vermemişti, buna karşın ondan 12 yaş genç olan Watson, 22 yaşında doktorasını almıştı. Aslında bütün mücadele aynı laboratuarda çalıştıkları **Linus Pauling**'e karşı, Nobel ödülünü kazanmaktı. 1962 yılında Nobel ödülü Watson, Crick ve Wilkins'e verilmiş, DNA'nın en iyi X-ışını difraksiyonu resimlerini çekerek helezoni yapı için Watson'a ilham kaynağı olan, **Rosalind Franklin** (Resim 6) unutulmuştu. Bunun başlıca nedenleri Rosalind Franklin'in kadın olması ve 1953 yılında kanserden ölmesiydi (Nobel ödülü yaşayanlara veriliyor). Çoğunlukla erkeklerin çalıştığı bir alanda ve kadınların fakültedeki kahve odasına bile alınmadığı bir çağda, Franklin'in yakınlık kurabileceği kimse olmamış, silik kalmıştı (Tozar 1993).

20. Yüzyılın sonuna doğru geldiğimizde artık moleküler biyoloji ve genetik bilimleri biyoloji ve biyokimyadan ayrı birer bilim dalı haline gelmişlerdir. 1977 yılında, DNA sekanslama yöntemlerinin **Paul Berg** (1926-), **Frederick Sanger** (1918-2013), **Walter Gilbert** (1932-), **Allan Maxam** (1942-) tarafından bulunması bilim metodolojisini hızlandırmıştır. 1983 yılında, **Kary Mullis** (1944-) DNA'yı çoğaltma yöntemi olan

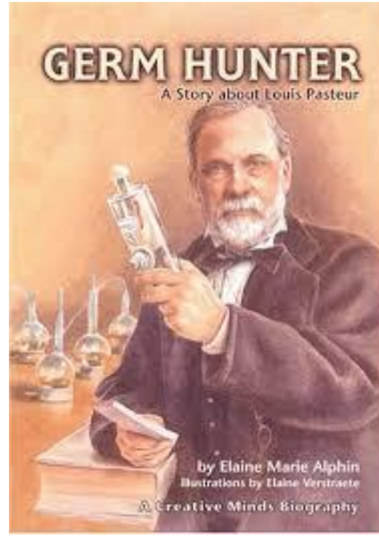
polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'nu tanımlayarak yeni bir çığır açmıştır. Bunun sonucunda rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen ilk memeli (Dolly, koyun) **İan Wilmut** (1944-) tarafından 1996 yılında üretilmiştir. 1990-2001 yılları arasında planlanandan iki yıl önce bitirilen **İnsan Genomu Projesi** (Human Genome Project; HGP) ile insan genomundaki tüm genlerin baz sekansı açıklanmıştır.

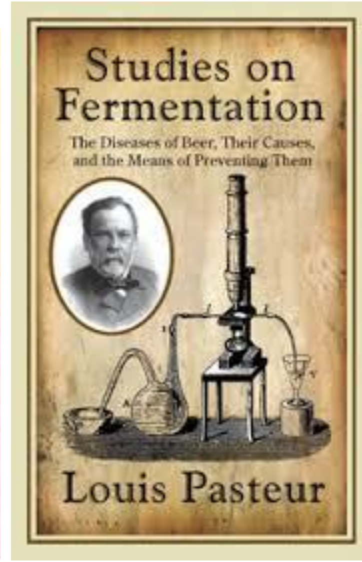




Resim 2. Charles Darwin (1809-1882) ve *HMS Beagle* gemisiyle katettiği yollar (1831-1836) (www.en.wikipedia.org)







Resim 3. Louis Pasteur (1822-1895). (www.en.wikipedia.org; www.amazon.com; www.beerbooks.com erişim 25.09.2015)







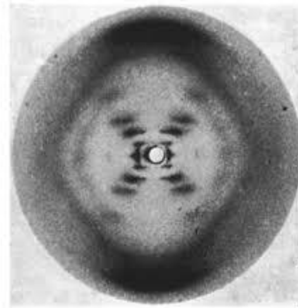
Resim 4. Friedrich Miescher (1844-1895), Tübingen şatosundaki laboratuarı (www.tau.ac.il) ve somon balığı spermasından saflaştırılan ilk DNA (www.historiamaximus.blogspot.com Erişim 25.09.2015)





Resim 5. James Dewey Watson (1928-) (87 yaşında) ve Francis Crick (1916-2004) gençliklerinde çift sarmal DNA modeli önünde (www.onedio.com) ve yaşlılıklarında (www.bbc.co.uk Erişim: 25.09.2015).





Resim 6. Rosalind Franklin ve DNA X-ışını kristalografisi ile çektiği ünlü resmi. (www.en.wikipedia.org; www.brighthub.com Erişim: 25.09.2015)

Modern bilim artık canlı organizmayı oluşturan moleküllerin birbirleriyle nasıl etkileşerek yaşamı sürdürdüğünü açıklığa kavuşturmakla meşguldür. Canlı organizmalardaki moleküller aslında cansız maddeyi oluşturan moleküllere hükmeden fizik ve kimya yasalarına tabi olmakla birlikte, "***yaşamın moleküler mantığı***" olarak adlandırabileceğimiz diğer bir dizi prensibe göre birbirleriyle etkileşmektedirler. Bu prensipler canlı organizmaların kendi kendine organizasyonunu ve replikasyonunu (eşleşme) sağlayan düzenlemelerdir.

Canlı organizmaların oluşumuna bakacak olursak, çoğunun makromoleküllerden oluştuğunu görürüz. Hatta bunlara artık biyomoleküller de diyoruz. Organizasyon seviyesi yükseldikçe çeşitlenme de artar. İnsanda 100.000 çeşit proteine karşılık *E.coli'*de 3000 protein bulunmaktadır. Buna karşın bu kadar protein çeşidinin yapısında sadece 20 amino asit vardır. Çeşitliliği amino asitlerin diziliş sırası ve protein molekülünün katlanma şekli belirler. Nişasta ve selüloz glikozid bağları ile bağlı küçük glukoz moleküllerinden oluşurlar. Nukleik asitlere bakacak olursak, onlar da sadece nukleotid adı verilen 4 değişik yapı taşının dizilmesinden ve kimyasal bağlarla bağlanmasıyla oluşurlar. Şaşırtıcı olan, bu basit yapı taşlarının tüm canlı türlerinde aynı olmasıdır. Bu basit yapı taşlarının başka bir özelliği de, her birinin canlı hücrelerde farklı işlevlerinin olmasıdır. Örneğin amino asitler sadece proteinlerin yapısında bulunmazlar aynı zamanda hormonların, alkaloidlerin, porfirinlerin, öncü molekülleri olarak kullanılırlar. Nukleotidler, nükleik asitlerin dışında, koenzimlerin ve enerji moleküllerinin yapısını da oluştururlar. Buradan yaşamın moleküler mantığının birinci aksiyomunu söyleyebiliriz: "***Hücrenin moleküler düzenlenmesi son derece basittir***". Bütün türlerdeki biyomoleküllerin aynı olması ise ikinci aksiyomu oluşturur: "***Tüm canlı organizmalar ortak bir atadan türerler***". Biyomoleküllerin işlevlerinin çeşitliliğinden yola çıkarak da "***Canlı organizmalarda moleküler ekonomi prensibi***" olduğu varsayılabilir.

Canlı organizmalar termodinamiğin temel prensiplerine uyarlar. Termodinamiğin birinci prensibine göre enerji yaratılmaz veya yok edilmez. Canlı organizmalar çevrelerinden aldıkları enerjiyi kendileri için uygun başka bir enerjiye dönüştürerek -ki buna serbest enerji adı verilir- çevreye eşit miktar kullanılabilir enerjiyi verirler. Enerjiyi de kimyasal bağ enerjisine dönüştürerek organizmaları için gerekli biyomoleküllerin sentezinde, hücre içi ve hücrelerarası taşınma mekanizmalarında, kas kasılmasında v.s. kullanırlar. Ancak hücreleri oluşturan biyomoleküller çabuk bozulan bileşikler olduğundan, hücre daima aynı ısıda ve aynı osmotik basınçta (homeostaz; homeo-:aynı; stasis: durum) kalmalıdır. Bu bakımdan bir hücreyi elektrik veya ısıyla çalışan bir makineye benzetemeyiz. Hücrelerin bu "homeostaz"ını sağlayan biyolojik katalizörler vardır, işte bunlar **enzimler**dir. Enzimlerin sayesinde uzun zaman ve yüksek ısı gerektirecek reaksiyonlar vücut ısısında ve saniyelerde gerçekleşebilir. Ayrıca enzimatik reaksiyonlar son derece özgüldür ve %100 verimle ve yan ürün oluşturmadan cereyan ederler. Bunun yanında müthiş bir düzenlenme ve kontrol mekanizmaları vardır ki, bunları daha sonraki derslerimizde göreceğiz.

Canlı hücreler çevrelerinden elde ettikleri enerjiye göre iki büyük sınıfa ayrılabilirler:

- ***Fotosentetik hücreler (fototroflar)***: Başlıca enerji kaynağı olarak güneş ışığını kullanırlar. Güneş ışınları klorofil pigmenti tarafından absorplanır ve kimyasal bağ enerjisine dönüştürülür. Bitkiler âlemindeki hücreler bu gruba girer.
- ***Heterotrofik hücreler***: (Grekçe, troph-: beslenme) Yüksek enerjili organik moleküllerin (biyomoleküllerin) parçalanmasıyla oluşan enerjiyi, kimyasal bağ enerjisini oluşturmak için kullanırlar. Hayvanlar âlemindeki hücreler bu gruba girer.

Çevreden enerjiyi başka biçimlerde almalarına karşın, her iki hücre tipi de aynı kimyasal bağ enerjisini taşıyan yüksek enerjili bileşiği oluştururlar, bu bileşik **ATP**'dir. ATP, iki adet yüksek enerjili bağ taşır, her birinin kopmasıyla 7 kcal'lik bir enerji elde edilir. ATP'deki bir bağın kopmasıyla, ADP, iki bağın kopmasıyla AMP meydana gelir. Daha sonra bu bileşiklere fosfat gruplarının eklenmesiyle ATP tekrar oluşturulur. Nasıl olduğunu gelecek derslerimizde göreceğiz.

Şimdi canlı hücrenin en müthiş ve farklı özelliğine geliyoruz. Kendini eşlemesi (replikasyon) ve bu özelliğini nesiller boyu taşıması. Günümüzde artık bu müthiş sırrın kodu çözülmüştür ve hücre çekirdeğindeki, kromozomlardaki bir molekülün sorumluluğunda gerçekleştiği bilinmektedir. Bu molekül **DNA**'dır. DNA molekülünde baz çiftlerinin dizilişi

şeklinde saklanan genetik bilginin, amino asitlerin dizilişine çevrildiğini ve bunların da proteinleri oluşturduğunu biliyoruz.

Özet olarak şunları söyleyebiliriz:

Canlı hücre, kendi kendini düzenleyen, kendini eşleyen, belirli bir ısıda bulunan organik moleküllerin bir bileşimidir. Bu moleküller aldıkları enerjiyi hücrenin kendi biyomoleküllerinin sentezi için kullanırlar, bu sentezin düşük ısıda yapılması yine hücre tarafından sentezlenen enzimler tarafından sağlanır.

HÜCRE BİLİMİ

Hücre, yaşam için gerekli tüm biyolojik olayların cereyan ettiği en küçük birimdir. Bütün canlı organizmalar yapı ve işlevin temel birimleri olan hücrelerden oluşur. Buna en iyi örnek tek hücreli organizmalardır.

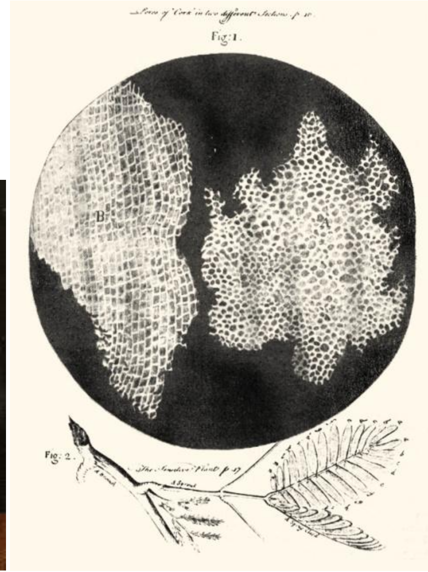
Hücre bilimi 17. yüzyılda **Leeuwenhoeck** tarafından mikroskobun icadıyla büyük ivme kazanmıştır (Resim 7). Aslında ilk mikroskobun **Galileo** tarafından yapıldığı yazılır (1610). Hücrenin tarifi ilk kez 1665 yılında İngiliz bilim adamı **Robert Hooke** tarafından "Büyütücü Merceklerle Mantarın Yapısı" adlı eserinde yapılmıştır. Hooke, 30 kez büyütme yapan bir mikroskopta bir mantar kesitini inceleyerek bitki dokusunun etrafında boşluk olan odacıklardan yapıldığını görmüş ve bunlara Latince "içi boş, oyuk" anlamına gelen "cella" adını vermiştir (Resim 8). Bu yapının sadece mantara özgü olduğuna inanan Hooke, hiçbir zaman buluşunun önemini anlayamamıştır. Yaklaşık bir yüzyıl sonra bitki hücrelerinde nukleusun varlığı **Brown** tarafından gösterilmiştir (1831). 1839'da ise Alman fizyolog **Purkinje**, hücre çeperinin iç kısmını dolduran jelatinimsi maddeye protoplazma adını vermiştir. Bu buluşlara dayanarak aynı yıl, botanikçi **Schleiden** ve zoolog **Schwann**, hücre teorisinin temelini atmışlardır. 1852'de Remak, 1880'de Fleming hücre bölünmesini incelemişlerdir. 1862'de Alman biyolog **Kölliker**, sitoplazma ve nukleus terimleriyle protoplazmayı daha da ayırmış ve nukleusun etrafını çeviren protoplazma kısmına "sitoplazma" adını vermiştir. Mikroskobun daha da geliştirilmesiyle hücre organelleri keşfedilmeye başlanmıştır. 1876'da **Beneden** ve **Boveri**, sentrozomu 1897'de **Altmann** ve **Benda**, mitokondriyi, 1898'de **Golgi**, adıyla anılan kompleksi, 1899'da **Garnier**, endoplazmik retikulumu, 1905'te **Farmer ve Moore** mayoz bölünmeyi açıkladılar. Görüldüğü gibi bu buluşlar yukarıda verilen DNA'nın hücre çekirdeğinde saptanması ile koşut olarak 19. Yüzyılın sonlarına doğru yapılmışlardır.





Resim 7. Leeuwenhoek mikroskobu ve modern elektron mikroskobu. www.nkfu.com; www.nigde.edu.tr Erişim 25.09.2015)






Resim 8. Robert Hooke (1635-1703) ve mantar dokusunun mikroskoptaki görüntüsünün çizimi. Micrographia adlı eserinden. (https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fe/RobertHookeMicrographia1665.jpg),

Robert Hooke'un mikroskobu (https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Hooke)

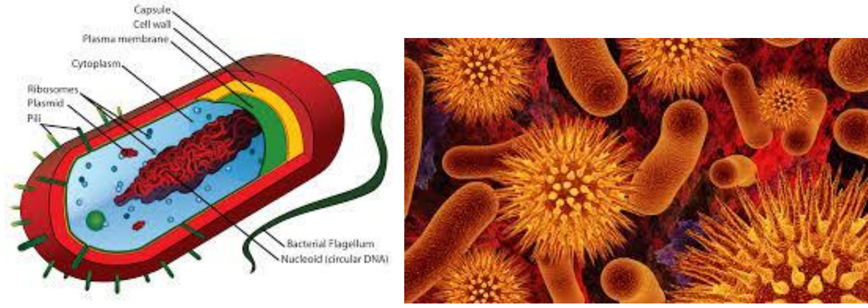
17. yüzyılda Leeuwenhoek tarafından yapılan ilk basit mikroskoptan sonra gittikçe gelişen ışık mikroskopları ve 1950'lerden itibaren elektron mikroskobunun yapılmasıyla hücre bilimi ileri düzeye ulaşmış ve hücrenin gizi çözülmüştür. Hücre biliminin gelişmesi ile mikroskop teknolojisinin gelişmesi birbirlerine paraleldir. Işık mikroskobunun büyütme gücü 1500-2000, elektron mikroskobununki ise 10.000-100.000'dir (Ozban 1988).

Hücreleri yapısal organizasyonlarına göre ikiye ayırabiliriz:

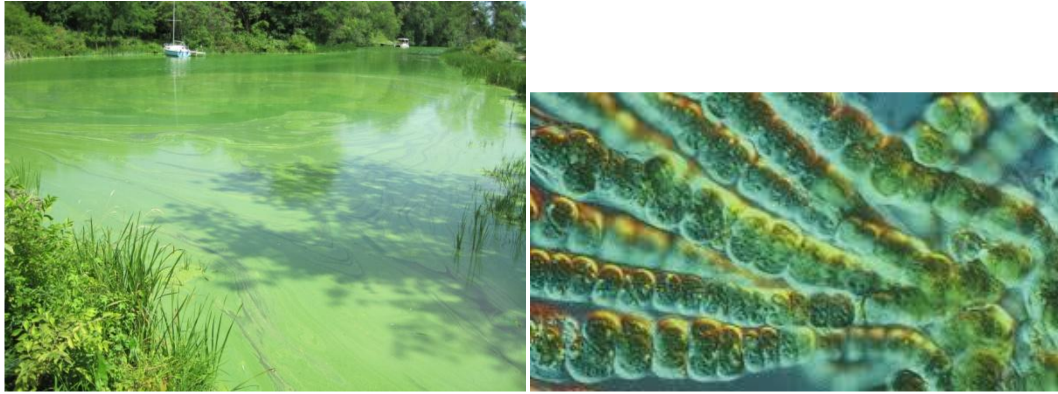
1-**Prokaryotik** hücreler. (Grekçe, pro-: ön ve karyon: çekirdek). Çekirdek içeren hücrelerden önce var olduklarını belirtir (Rawn 1989).

2-**Ökaryotik** hücreler. (Grekçe, eu-: gerçek ve karyon: çekirdek)

En ilkel yapılı hücre, **prokaryotik** hücredir. Bakteriler (Resim 9), mavi-yeşil algler (Resim 10) ve mikoplazmalar prokaryot hücre sınıfına girerler. Prokaryot hücrelerde nukleus zarı bulunmaz, kalıtsal materyel DNA, hücre sitoplazmasında serbest olarak bulunur. Gelişmiş hücrelerde bulunan organeller ise prokaryot hücrelerinde bulunmaz. Bütün prokaryotik hücrelerde genelde yalnız üç hücre komponenti bulunur: Plazma zarı (plazmolemma), ribozomlar ve nukleoid (DNA). Bazı prokaryotlarda plazma zarı katlanarak zar yüzeyini arttırır. Mavi-yeşil algler ve kırmızı bakteriler gibi fotosentez yapan prokaryotlarda (Monera grubu) bu katlanmaların üzerinde solunum pigmentleri ve solunum için gerekli enzimler yerleşmiştir, ışığa bağımlı reaksiyonlar bu yolla yapılır. Prokaryotik hücrelerin sitoplazmalarında yoğun ribozom birikmelerine rastlanır. Bu ribozomlar ökaryotik hücrelerin ribozomlarından daha küçüktürler. Ribozomal proteinleri ve RNA'ları da farklıdır. Prokaryotların sitoplazmalarında "nukleoid" adı verilen ve nukleus olarak kabul edilen bir kısım vardır. Genetik materyeli taşıyan bu kısmın etrafında zar yoktur. Bu özellik prokaryotik hücreyi ökaryotik hücreden ayıran en önemli farktır (Ozban 1988).



Resim 9. Bakteri hücresi. (www.en.wikipedia.org; www.fastcoexist.com Erişim: 25.09.2015)



Resim 10. Mavi-yeşil yosunlar. (www.stewardofwater.com;www.crafthubs.com. Erişim: 25.09.2015).

Prokaryotlar, arkebakteriler ve öbakteriler olmak üzere ayrılırlar.

A-**Arkebakteriler** (Arche-: Grekçe, orijin, köken) (anaerobik): Bataklık, okyanus dipleri, tuzlu sular ve sıcak asit kaynakları gibi zor çevrelerde yaşarlar. 360^{o}C'ye kadar sıcaklıktaki termal sularda bile bulunabilirler.

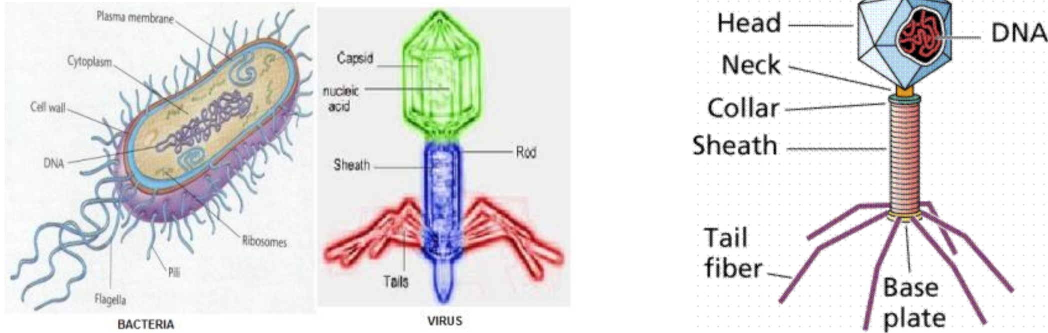
B-**Öbakteriler** (Eu-: Grekçe, gerçek): Bakterilerin çoğunu oluşturur. Aerobik yeşil fotosentetik bakteriler, mor fotosentetik bakteriler, eskiden mavi-yeşil algler olarak adlandırılan siyanobakteriler (Rawn 1989), spiroketler, Gram pozitif ve fotosentetik olmayan Gram-negatif bakteriler. En çok tanımlanmış ve çalışılmış bakteri olan *Escherichia coli* de bu sınıfa girer.

Prokaryotlar dünyadaki hayatın atası sayılırlar (Rawn 1989). Dünyamızın 4.5 milyar yıl önce oluştuğu varsayılmaktadır. Hayatın ise 3-3.5 milyar yıl önce yani dünyamız oluştuktan 500 milyon yıl sonra, başladığı düşünülmektedir. Prokaryotlar ilk canlılar olarak yaklaşık 1 milyar yıl yalnız yaşayıp evrimleştiler ve daha sonra başka canlı türlerinin çıkmasına katkıda bulundular. Aslında günümüzde dünyanın hakimi prokaryotlardır ufak olmalarına rağmen, toplam biyokütleleri ökaryotların toplamının on katıdır (Güven ders notları). Prokaryotların zararlı etkilerine karşılık faydalı etkileri de vardır. Örneğin bağırsaklarımızda yaşayan bakteriler bize yaşam için gerekli çok önemli vitaminleri sağlar. Bakteriler aynı zamanda topraktaki karbon ve azot döngüsünü sağlarlar. Buna karşın 14. (1347-1353) yüzyılda veba (*Pasteurella pestis* veya *Yersinia pestis*) Avrupa'da nüfusun ortalama %50'sini yok etmiştir ve "kara ölüm" olarak tarihe geçmiştir. 17. Yüzyılda da tekrar eden pandemilerden sonra dikilen sütunlar Avrupa'nın şehirlerinde görülebilir (Resim 11).

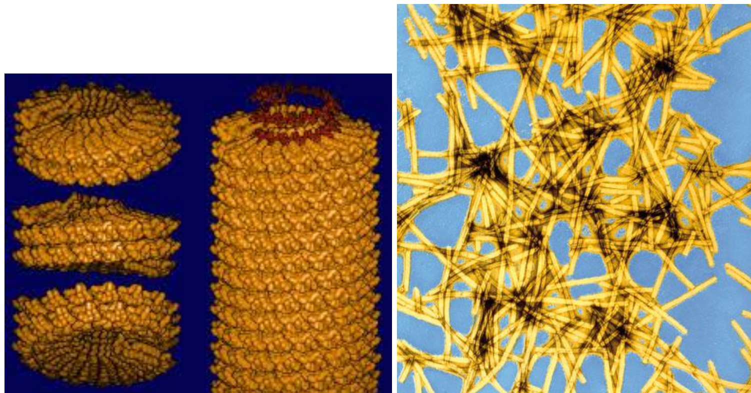


Resim 11. Viyana'daki 1679 büyük veba salgını sonrası dikilen (www.tr123rf.com Erişim 25.09.2015) ve Budapeşte'deki (www.didemveburakgeziyor.blogspot.com Erişim 25.09.2015) veba sütunları. *Yersinia pestis*'in elektron mikroskobundaki görüntüsü (wikipedia)

Virusler ise bu güne kadar varlığı bilinen en küçük canlı birimlerdir. Bir virüs orta boy bir bakteriden bin kez, ökaryotik hücreden bir milyon kez daha küçüktür. Virüsler hücresel yapı göstermezler, bu yüzden prokaryotlara katılmazlar (Resim 12). Virüslerin canlı mı cansız mı olduğu halen tartışma konusudur. Çünkü virüsler konak hücreye girmedikleri zaman metabolik olarak aktif değildirler, bazıları kristal halde elde edilebilir (Resim 13). Virüsler ya yalnız DNA ya da yalnız RNA içerirler.



Resim 12. Bakteri ve virüs. (www.scholarsjunction.com Erişim 25.09.2015); (www.esterellamountain.edu Erişim 25.09.2015).



Resim 13. Tütün mozaik virüsü (www.sb.fsu.edu) ve kristalleri (www.nature.com)

İleri yapı gösteren hücreler ise **ökaryotik** hücreler olup bunlarda DNA materyali nukleus zarı ile çevrelenmiştir. Çok değişik organelleri mevcuttur (Ulutin ders notları). (Resim).

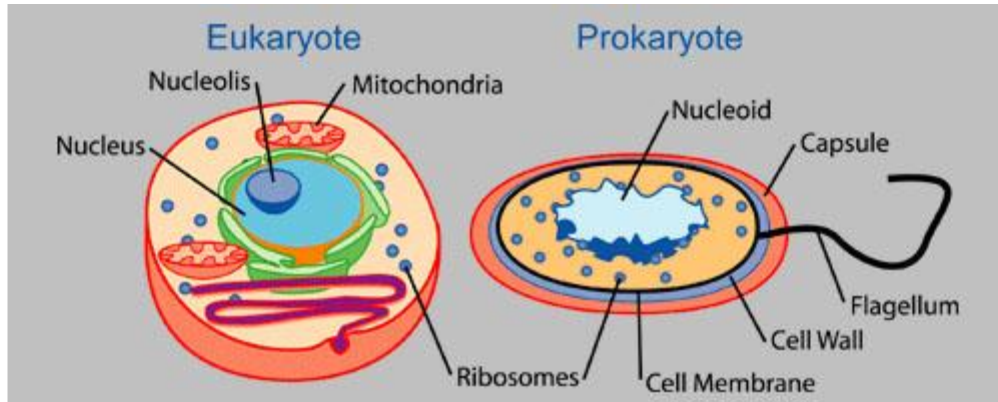
Ökaryotlar da tek hücreli ve çok hücreli olmak üzere ikiye ayrılır.

A- Tek hücreli ökaryotlar: Tüm ökaryotların en fazla çeşitlilik gösteren grubudur. Protistalar (tek hücreli canlılar, protozoa, tek hücreli algler, küfler)'ın yaklaşık 60.000 türünün olduğu bilinmektedir.

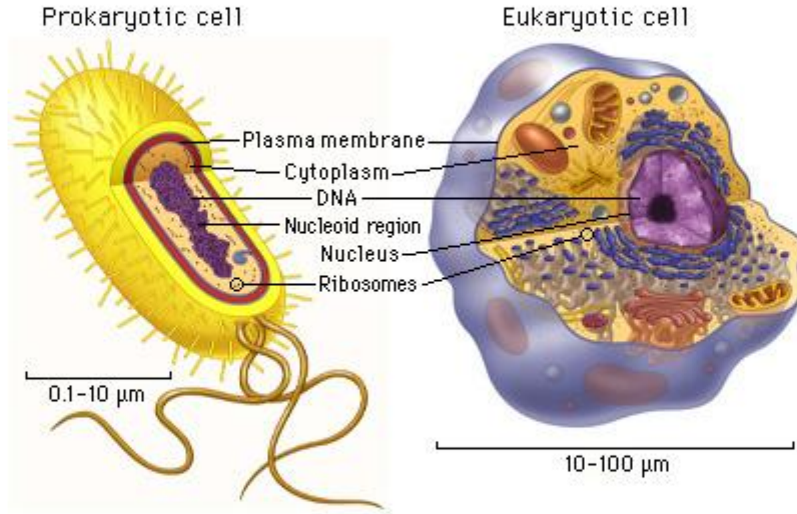
B- Çok hücreli ökaryotlar: Mantarlar, bitkiler ve hayvanlar. Her hücre kendi homeostazını sürdürür ve aynı zamanda dokunun, organın ve organizmanın homeostazına katkıda bulunur.

Prokaryotik hücrelerin çıplak bir DNA molekülü içeren nukleoidininden farklı olarak, ökaryotik hücre nukleusu porları içeren çift katlı bir nukleus zarı ile sitoplazmadan ayrılır. Nukleusun içini nukleoplazma doldurur. Nukleusun içinde çok sayıda genleri içeren kromozomlar vardır. Sitoplazma, hücrenin bulunduğu dış ortamdan plazma zarı veya hücre zarı (membrane) ile ayrılır. Plazma zarı hücre içine girecek veya dışına çıkacak maddelerin giriş-çıkışını kontrol eder. Sitoplazmanın içinde sitoplazmik organeller olan mitokondriler, ribozomlar, Golgi aygıtı, sentriyoller, lizozomlar, peroksizomlar, ayrıca bitki hücrelerinde plastidler ve vakuoller bulunur (Ozban 1988)

Prokaryot ve ökaryot hücreler arasındaki farklar Resim 14 ve Resim 15 ile Tablo 1 ve Tablo 2' de gösterilmiştir.



Resim 14. Ökaryot ve prokaryot hücre. (www.geologycafe.com Erişim 25.09.2015)



Resim 15. Prokaryot ve ökaryot hücre (www.nslc.wustl.edu Erişim 25.09.2015)

Tablo 1. Prokaryot ve ökaryot hücreler arasındaki farklar. (www.inploid.com Erişim 25.09.2015) (http://classes.midlandstech.edu/carterp/courses/bio225/chap04/lecture6.htm. Copyright : 2010 Pearson Education Iint Erişim 30.09.2015)

Karakteristik	Prokaryot	Ökaryot
Hücre Boyutu	0.2-20 µm çap	10-100 µm çap
Çekirdek (Nukleus)	Çekirdek zarı ve çekirdekçik (nukleolus) yok	Gerçek nukleus, nukleus zarı ve nukleolus var
Zar içi organeller	Yok	Var; lizozomlar, Golgi kompleksi, endoplazmik retikulum, mitokondri kloroplastlar
Kamçı (Flagella)	Basit yapıda, iki protein yapı taşından oluşur	Kompleks yapıda, birçok mikrotübülden oluşur
Glikokaliks	Kapsül veya ince tabaka halinde	Hücre duvarı olmayan hücrelerde bulunur
Hücre duvarı (cell wall)	Genellikle var; kimyasal olarak kompleks yapıda (tipik bakteri hücre duvarı peptidoglikanlardan oluşur)	Varsa, kimyasal olarak kompleks daha basit yapıda, selüloz ve kitinden oluşur
Hücre iskeleti (sitoskeleton)	Yok	Kompleks; mikrotübül, ara filamentler, aktin filamentleri
Sitoplazma	Sitoplazmik “streaming” yok	Sitoplazmik “streaming” var
Plazma zarı (membran)	Karbohidrat ve sterol içermez	Karbohidrat ve sterol içerir; Reseptör görevi yaparlar
Ribozom	Küçük boyutta 70S	Daha büyük boyutta 80S; organellerdeki 70S
Kromozom (DNA)	Tek ve dairesel; histon yok	Çok sayıda; lineer; histonlarla birleşmiş
Hücre içi hareketlilik	Yok	Endositoz, ekzositoz, mitoz, veziküler transport v.b. hareketler var.
Hücre bölünmesi	Bölünme ve tomurcuklanma izlenir, mitoz yok	Mayoz ve mitoz izlenir

Tablo 2. Prokaryot hücre ve ökaryot (bitki ve hayvan) hücrelerin organelleri ve görevleri. (www.etutdersi.tr.gg Erişim 25.09.2015)

Yapı	Prokaryot Hücre	Bitki Hücresi	Hayvan Hücresi	Kısaca Görevi
Hücre Zarı	Var	Var	Var	Madde alış-verişi ve sitoplazmayı ortamdan ayırmak
Hücre Çeperi	Var	Var	Yok	Koruma ve destek
Ribozom	Var	Var	Var	Protein Sentezi
Mitokondri	Yok	Var	Var	Enerji (ATB) üretim merkezi
Plastitler	Yok	Var	Yok	Çeşitli pigmenteri taşımak, besin depo etmek
Klorofil	Var (bazılarında)	Var (çoğunda)	Yok	Fotosentez Yapmak
Sentrozom	Yok	Yok	Var	Hücre bölünmesinde görevli
Lizozom	Yok	Benzeri Var	Var	Hücre içi sindirim yapmak
Golgi	Yok	Var	Var	Hücre dışına salgı yapma
E.Retikulum	Yok	Var	Var	Madde taşınması ve depolanması, lipid sentezi
Koful (Vakuol)	Yok	Var (büyük)	Var (küçük)	Geçici depolama birimi
Çekirdek	Zarla Çevrili Değil	Var	Var	Hücrenin kalıtım ve yönetim merkezi
Çekirdekçik	Yok	Var	Var	RNA ve Ribozom sentezi

BİYOLOJİK ORGANİZASYONUN SEVİYELERİ

- Atomlar
- Moleküller
- Hücre içi organeller
- Hücreler
- Dokular*
- Organlar*
- Organ sistemleri*
- Organizma (Tek bir hücre ya da kompleks çok hücreli)

*Bu organizasyon seviyesi tüm organizmalarda bulunmaz.

HÜCRE

- Yaşamın temel birimidir.
- Yaşamın tüm etkinliklerini gerçekleştirebilen en temel yapıdır.
- Tüm organizmalar hücrelerden oluşmuştur.

HÜCRENİN BÜYÜKLÜĞÜ

Hücrelerin çoğu gözle görülemez, mikroskopik boyuttadır. Hayvan ve bitki hücrelerinin büyüklükleri 5-100 mikron (µm) arasında değişir. Bakterilerin çoğu 1-2 µm'dir (Tablo 3'te ölçü birimlerinin sembolleri verilmiştir). Bilinen en küçük hücreli organizmalar çapı 300 nm olan mikoplamalardır. Bakterilerdeki bir ribozomun büyüklüğü ise 20 nm'dir.

- ❖ Beyin hücrelerinin en küçüğü 4-5 µm
- ❖ İnsan ovumu 200 µm
- ❖ Balık yumurtası 5 mm
- ❖ Tavuk yumurtası 30 mm (Resim 16).



Resim 16. Beyin hücresi (www.e-psikiyatri.com); Ovum ve spermler (www.billfrymire.com) balık yumurtası (www.saglikfan.com), tavuk yumurtası (www.fulyaninciftligi.com)

Tablo 3. Uluslar arası ölçü birimleri için kullanılan önekler ve semboller (Nelson ve Cox 2005).

10^{9}	Giga	G
10^{6}	Mega	M
10^{3}	kilo	k
10^{-1}	deci	d
10^{-2}	centi	c
10^{-3}	mili	m
10^{-6}	micro	µ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	pico	p
10^{-15}	femto	f

HÜCRENİN ŞEKLİ

Hücrelerin şekilleri fonksiyonlarına göre çok çeşitlidir, örneğin sperm hücresi hareketli olması gerektiğinden küçük, oval ve kamçıya sahipken, harekesiz olan ovum daha büyük ve yuvarlaktır.

Hücreler genellikle renksizdir, pigment taşıyan hücreler (örneğin eritrositler) renklidir.

Normal koşullarda bir insandaki hücrelerin boyutları insanın boyutuna göre değişmez ancak hücrelerin sayısı değişebilir. Erişkin bireylerin organ sistemlerindeki hücre sayısı belirli sınırlar içerisindedir. Yaşlanan hücre programlı biçimde ölür (apoptosis) ve yerine yeni hücreler meydana gelir. Kontrolsüz hücre bölünmesi genlerdeki onarılamayan bir değişim (mutasyon) sonucunda gelişebilir ve tümör oluşumuna yol açar (kanser) (Tekşen 2006).

Hücrenin yapısı ve organellerini gelecek derslerimizde ayrıntılı olarak göreceğiz.

KAYNAKLAR

de Duve C, The Beginnings of Life on Earth, American Scientist http://www.americanscientist.org/issues/pub/the-beginnings-of-life-on-earth/1 Erişim 26.09.2015.

Güven M, Tıbbi Biyoloji Ders Notları.

Lehninger AL, Biochemistry, 3. Baskı, Worth Publishers, INC, New York (USA), 1971.

Nelson DL, Cox MM, Lehninger Priciples of Biochemistry, 4. Baskı, W.H. Freeman and Company, New York (USA), 2005.

Ozban N, Hücre, Sitoloji Ders Kitabı. T.C. İstanbul Üniversitesi Yayınları Sayı 3499, Fen Fakültesi No.204, Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul, 1988.

Rawn JD, Biochemistry. Neil Patterson Publishers, North Carolina (USA), 1989.

Tekşen F, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ders Kitabı. Ankara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi Yayınları No.4, 2. Baskı, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 2006.

Tozar Z, DNA ikili sarmalın keşfi. Bilim ve Teknik (TÜBİTAK), cilt 26, sayı313, 1993.

Ulutin T, Tıbbi Biyolojiye Giriş Ders Notları.

Yenson M, İnsan Biyokimyası, Genişletilmiş 7. Baskı, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara,

VİDEOLAR

https://www.khanacademy.org/science/cosmology-and-astronomy/life-earth-universe/history-life-earth-tutorial/v/first-living-things-on-land-clarification

https://www.khanacademy.org/science/cosmology-and-astronomy/life-earth-universe/humanity-on-earth-tutorial/v/human-evolution-overview1995.

https://www.youtube.com/watch?v=VTRIKgKLI_Y